

АВТОМАТИЧЕСКОЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЕ КАЛЬЦИНАТОВ И ИХ СКОПЛЕНИЙ НА МАММОГРАММАХ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ БЛОКА СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА

^{1,2,3}Д. В. Пасынков[✉], ²Е. А. Романычева[✉], ¹И. А. Егоян[✉], ⁴А. А. Колчев[✉], ^{1,2}С. Н. Меринов[✉],
^{1,2}О. В. Бусыгина[✉], ^{1,2}М. А. Михальцова[✉]

¹Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

²Республиканский клинический онкологический диспансер, Йошкар-Ола, Россия

³Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Ранее нами была разработана система компьютерного анализа (CAD) маммограмм MammCheck II, которая обеспечила повышение выявляемости малых и трудно идентифицируемых форм рака молочной железы (РМЖ). Однако данная система не была предназначена для идентификации и дифференцирования кальцинатов, хотя наличие кальцинатов не влияло на способность данной системы идентифицировать РМЖ, проявляющийся объемными образованиями.

ЦЕЛЬ: Разработать методику автоматического дифференцирования доброкачественных и подозрительных кальцинатов и их скоплений на маммограммах и охарактеризовать ее клиническую ценность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Для тестирования системы использовался набор из 390 маммографических изображений, содержащих кальцинаты всех типов (278 — с доброкачественными и 112 — с подозрительными кальцинатами). В качестве классификатора использовали линейный метод опорных векторов (SVM), который был предварительно обучен на наборе из 126 изображений скоплений кальцинатов (70 доброкачественных, 56 подозрительных). Было разработано две модели SVM: без анализа сосудистых кальцинатов и с таковым, которые были протестированы.

Статистика: сравнение нормально распределенных выборок производили с использованием t-критерия Стьюдента, ненормально распределенных — с использованием критериев Уилкоксона и хи-квадрат. Оценка корреляции нормально распределенных выборок осуществлялась путем расчета коэффициента Пирсона, ненормально распределенных — коэффициентов Спирмена или Кендалла. Статистическую достоверность констатировали при получении значений $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ: При анализе результатов использования модели без анализа сосудистых кальцинатов было показано сходство мелких начальных кальцинатов данной природы с подозрительными, в результате данная модель ложно классифицировала 14 из 23 [60,87%] скоплений сосудистых кальцинатов как подозрительные. Это потребовало усовершенствования модели. Общие результаты дифференцирования кальцинатов всех типов (доброкачественных и злокачественных) при использовании обновленной модели с анализом сосудистых кальцинатов: истинно положительные заключения — 375/390 (96,15%), ложноположительные — 15/390 (3,84%). При этом в обоих случаях, когда подозрительные кальцинаты ошибочно маркировались как доброкачественные, ошибочное срабатывание отмечалось только на маммограммах в одной проекции, в то время как на маммограммах в другой проекции подозрительные кальцинаты были промаркированы верно.

ОБСУЖДЕНИЕ: При разработке CAD представляется важным не только маркировать подозрительные зоны, но и обеспечивать подавление ложноположительных меток, соответствующих очевидно доброкачественным процессам. Однако при этом важно не подавить истинно положительные метки, поэтому при создании подобных систем очевидно неизбежен некоторый перекокс в сторону снижения прогностической ценности подозрительных меток за счет максимального повышения прогностической ценности доброкачественных меток. На наш взгляд, разработанный подход удовлетворяет такому требованию. Более того, его интеграция в CAD позволяет подавить, например, метки мягкотканых образований, ассоциированных с типичными доброкачественными кальцинатами, возникающие на предыдущих этапах работы CAD. Это, в свою очередь, способствует снижению частоты ложноположительных меток основного алгоритма CAD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Разработанный нами блок дифференцирования доброкачественных и подозрительных кальцинатов и их скоплений на маммограммах в версии с анализом сосудистых кальцинатов обеспечивает чувствительность 98,21% и специфичность 95,32% в реализации данной задачи. При этом прогностическая ценность отрицательного результата (NPV; доброкачественной метки) составила 99,25%, прогностическая ценность положительного результата (PPV; злокачественной метки) — 89,43%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: маммография, доброкачественные кальцинаты, сосудистые кальцинаты, подозрительные кальцинаты, дифференцирование, система компьютерного анализа

* Для корреспонденции: Пасынков Дмитрий Валерьевич, e-mail: passynkov@mail.ru

Для цитирования: Пасынков Д.В., Романычева Е.А., Егошин И.А., Колчев А.А., Меринов С.Н., Бусыгина О.В., Михальцова М.А. Автоматическое дифференцирование кальцинатов и их скоплений на маммограммах: результаты работы блока системы компьютерного анализа // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 3. С. 72–81, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-3-72-81>.

AUTOMATED DIFFERENTIATION OF CALCIFICATIONS AND THEIR CLUSTERS ON THE MAMMOGRAPHY IMAGE: THE OUTCOMES OF THE COMPUTER AIDED DIAGNOSIS SYSTEM MODULE

^{1,2,3}Dmitry V. Pasynkov[✉], ²Ekaterina A. Romanycheva[✉], ^{1,4}Ivan A. Egoshin[✉], ⁴Alexey A. Kolchev[✉],
²Serguei N. Merinov[✉], ^{1,2}Olga V. Busygina[✉], ^{1,2}Marina A. Mikhaltsova[✉]

¹Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

²Clinical Oncology Dispensary of Mari El Republic, Yoshkar-Ola, Russia

³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

⁴Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

INTRODUCTION: Previously we developed the computer aided detection system (CAD) for mammography MammCheck II that increased the detection rate of small and difficult to detect breast carcinomas (BC). However this system was not specifically designed for calcification detection and discrimination. On the other hand, the calcifications had no influence on the CAD capability to detect BCs that appeared as a focal lesions.

OBJECTIVE: To develop the approach for automated differentiation of benign and suspicious calcifications on the mammography images and assess its clinical value.

MATERIALS AND METHODS: For the developed software testing we used a set of 390 mammography images with calcifications of all possible types (278 images with benign and 112 images with suspicious calcifications). For classification we used linear support vector machine (SVM) model, that was trained on the set of 126 images (70 — benign and 56 — suspicious). We developed two SVM models: with no vascular calcification analysis and with it.

Statistics: for comparison between the normally distributed samples we used the Student's T-test, for non-normally distributed — Wilcoxon signed-rank or Chi-square tests. For correlation testing of normally distributed samples the Pearson coefficient was calculated, for non-normally distributed samples — the Spearman or Kendall correlation coefficients. The statistical significance corresponded to P-values <0,05.

RESULTS: During the testing of the first model version with no vascular calcification analysis we discovered the similarity of small early vascular calcifications and the suspicious ones. As a result this model falsely classified 14 of 23 (60.87%) vascular calcification clusters as suspicious. Therefore the model was improved. The final discrimination results for all calcification types (both benign and suspicious) obtained with the help of improved model were the following: true positive conclusions — 375/390 (96.15%), false positive conclusions — 15/390 (3.84%). In both cases when suspicious calcifications were classified as benign the wrong results were seen only on one mammography view. At the same time, on another view the suspicious calcifications were correctly classified.

DISCUSSION: During the CAD development it seems important not only mark the suspicious areas but also suppress false positive markings corresponding to the obviously benign lesions. However it is important during this operation not to suppress the true positive markings. Therefore such systems are inevitably characterized by a certain shift to decreased prognostic value of suspicious markings at the expense of the highest possible prognostic value of benign markings. In our viewpoint, the developed approach meets this requirement. Moreover, its integration into the CAD allows to suppress the markings of soft tissue lesions associated with typical benign calcifications, appeared on the previous processing steps. This capability may decrease the false positive rate of the main CAD module.

CONCLUSION: The developed approach to benign and suspicious calcification discrimination (version with vascular calcification analysis) on the mammography image provided the sensitivity — 98.21%, specificity — 95.32%, negative predictive value (benign marking) — 99.25%, positive predictive value (suspicious marking) — 89.43%.

KEYWORDS: mammography, benign calcifications, suspicious calcifications, vascular calcifications, differentiation, computer aided detection system

* For correspondence: Dmitry V. Pasynkov, e-mail: passynkov@mail.ru

For citation: Pasynkov D.V., Romanycheva E.A., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Merinov S.N., Busygina O.V., Mikhaltsova M.A. Automated differentiation of calcifications and their clusters on the mammography image: the outcomes of the computer aided diagnosis system module // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 3. P. 72–81, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-3-72-81>.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является часто встречающейся опухолью, характеризующейся высокой степенью агрессивности. Несмотря на достигнутые значимые успехи в области диагностики и лечения РМЖ, данная проблема сохраняет свою актуальность. Так, в 2020 г. во всем мире у пациентов обоего пола РМЖ занимал первое место в структуре онкологической заболеваемости (11,7% всех случаев злокачественных новообразований) и пятое место — в структуре общей онкологической смертности (6,9%). Среди женщин данная патология также занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости (24,5%) и второе — по количеству летальных исходов (15,5%) [1]. В РФ распространенность РМЖ на 100 000 населения выросла с 380,5 (при индексе накопления 9,7) в 2012 г. до 526,4 (при индексе накопления 11,2) в 2022 г. При этом доля РМЖ, выявленного в I–II стадии, возросла за аналогичный период с 64,5% до 73,7%, а 1-годичная летальность снизилась с 8,3% до 4,6% [2]. Неоспоримый вклад в достижение данных результатов внесло массовое распространение популяционных скрининговых программ, которые позволяют улучшить исходы у таких пациенток, обеспечивая выявление РМЖ на более ранней стадии.

Маммография (МГ) на протяжении многих лет расценивается как единственный метод, подходящий для реализации популяционного скрининга РМЖ. Данный метод продемонстрировал способность снижать ассоциированную с РМЖ летальность у женщин 50 лет и старше [3]. Обусловлено это способностью МГ обнаруживать ранний инвазивный РМЖ размером до 1 см, а также преинвазивный РМЖ, характеризующийся ограниченной способностью к гематогенному и лимфогенному метастазированию. При этом оба эти варианта РМЖ могут сопровождаться наличием скоплений микрокальцинатов, которые зачастую являются единственным проявлением данной патологии при МГ, что делает выявление этой изменений важной задачей лучевой диагностики [4]. Особую значимость данная проблема приобретает в свете того, что эти скопления могут иметь весьма малый размер (от нескольких миллиметров), и такие опухоли часто не выявляются альтернативными методами исследования молочной железы, в результате данная задача практически полностью возлагается на МГ [5, 6].

Однако, несмотря на сравнительно высокую чувствительность и наличие в литературе описаний вариантов скоплений кальцинатов, характерных для доброкачественных и злокачественных процессов, МГ характеризуется лишь умеренной специфичностью. Так, в выборке из 1843 скоплений кальцинатов, из которых только 40,6% соответствовали РМЖ, специфичность метода в дифференцировании данных скоплений составила 32% (95% ДИ 15–92%), 82% (95% ДИ 74–88%) и 66% (95% ДИ 26–92%) — для категорий BI-RADS 3, 4 и 5

соответственно. Особой проблемой становится тот факт, что другие методы исследования МЖ малополезны в данной ситуации [6].

В последние годы наблюдается интерес к разработке и внедрению различных цифровых технологий в рутинную медицинскую практику, поскольку использование цифровых инструментов способно повысить как чувствительность, так и специфичность стандартных лучевых исследований [7]. Ранее нами была разработана система компьютерного анализа (CAD) для маммографических изображений MammCheck II [8]. Показано, что применение данной системы в процессе маммографического скрининга обеспечило повышение выявляемости малых и трудно выявляемых форм РМЖ (до 1 см), когда общая частота обнаружения таких форм РМЖ составила 90,73% (323 из 356 случаев) [9], что в конечном счете позволило повысить выживаемость таких пациенток. Кроме того, была продемонстрирована способность данной системы ретроспективно идентифицировать подозрительные участки (в 86,7% случаев), которые, как выяснилось впоследствии, соответствовали ранним формам РМЖ [10]. Однако данная система не была предназначена для идентификации кальцинатов, хотя наличие кальцинатов не влияло на ее способность идентифицировать РМЖ, проявляющийся также другими изменениями. В результате позднее нами был разработан отдельный блок идентификации кальцинатов на маммограммах [11].

Тем не менее кальцинаты обнаруживаются при маммографии приблизительно у 50% женщин в возрасте старше 50 лет; большинство кальцинатов доброкачественны и не повышают риск развития РМЖ [12]. Это приводит к получению большого количества ложноположительных меток при автоматическом обнаружении кальцинатов, что требует их подавления при создании CAD для МГ.

Цель. Разработка методики автоматического дифференцирования доброкачественных и подозрительных кальцинатов и их скоплений на маммограммах, а также анализ ее клинической ценности.

Материалы и методы. Исследование одобрено Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 1/05 от 27 мая 2021 г.). Информированное согласие получено от каждого пациента.

Материалы. Для тестирования системы использовался набор из 390 маммографических изображений 212 пациенток, содержавших кальцинаты всех типов (278 маммограмм 145 пациенток — с доброкачественными кальцинатами и 112 маммограмм 67 пациенток — с подозрительными кальцинатами) (см. табл. 2). Верификацию РМЖ осуществляли гисто- и/или цитологически, верификацию доброкачественных кальцинатов — гисто- и/или цитологически либо результатами минимум 3-годичного

наблюдения, в течение которого не отмечалось динамики кальцинатов, и не был выявлен РМЖ.

Методы. Маммография. Маммография выполнялась по стандартной методике на цифровой системе (Siemens Mammomat Fusion). Для последующего анализа использовались полученные маммограммы в формате DICOM с разрешением 600 точек/дюйм, экспортированные с системы. Для последующего анализа выделялись все возможные варианты кальцинатов и их скоплений на маммограммах, предусмотренные лексиконом «Система анализа и протоколирования результатов лучевых исследований молочной железы» (BI-RADS) Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики (ACR) [8].

Обнаружение кальцинатов и группировка их в скопления. Обнаружение кальцинатов осуществлялось с помощью ранее разработанного авторами блока автоматической идентификации кальцинатов (БАИК), предназначенного для интеграции в ранее разработанную авторами САД для маммографии MammCheck II [8]. Результатом БАИК являлось бинаризованное (черно-белое) изображение, где белыми являлись зоны залегания кальцинатов, черными — все остальное (см. рис. 3, б). Группировка отдельных кальцинатов в скопления производилась с помощью плотностного алгоритма пространственной кластеризации с присутствием шума [12].

Классификация скоплений кальцинатов. В качестве классификатора использовали линейный метод опорных векторов (SVM), который был предварительно обучен с помощью обучения с учителем с использованием перекрестной проверки ошибки — к-блочной кросс-валидации. Обучающий набор состоял из 126 изображений скоплений кальцинатов (70 доброкачественных, 56 подозрительных).

Методика без анализа сосудистых кальцинатов. Для дифференцирования кальцинатов использовались их следующие количественные и геометрические признаки:

- 1) количество объектов в обнаруженном кластере N ;
- 2) доля объектов малой площади в кластере (площадь < 50 пикселей): $D_{<50} = N_{<50}/N$;
- 3) доля объектов большой площади в кластере (площадь > 1500 пикселей): $D_{>1500} = N_{>1500}/N$;
- 4) эксцентриситет кластера (степень его отклонения от окружности): $E = \sqrt{1 - b^2/a^2}$, где a и b — соответственно, большая и малая полуоси кластера (построенного с помощью алгоритма выпуклой оболочки Склански);
- 5) отношение площади, занимаемой объектами кластера, к площади всего кластера кальцинатов (рассеянность объектов по кластеру): $relS = S^*/S$, где S^* — количество пикселей, относящихся к объектам кластера, S — количество пикселей всего кластера (построенного с помощью алгоритма выпуклой оболочки Склански) [12].

Анализ сосудистых кальцинатов.

Сосудистые кальцинаты сосредоточены только в стенке сосуда и, как правило, имеют одинаковое уширение, за счет этого они могут быть представлены в виде небольших прямолинейных отрезков.

Таким образом, для минимизации ложноположительных результатов их классификации было введено три дополнительных признака: 1) медианная ширина скопления $Width_{median}$; 2) доля пикселей, по которым построились линии Хафа, включающиеся в скопления кальцинатов R_s ; 3) индекс корреляции с аппроксимирующей полиномиальной кривой третьей степени R_{cor} . Для расчета первых двух признаков использовалось прогрессивное вероятностное преобразование Хафа, которое позволяет находить произвольные заданные прямые на предварительно бинаризованном изображении [12].

На этапе тестирования программно реализованного блока дифференцирования кальцинатов (БДК) последние и их скопления, классифицированные как доброкачественные, обводились контуром зеленого цвета, подозрительные — красного (рис. 1). Однако при встраивании данного блока в САД MammCheck II рутинной маркировки доброкачественных кальцинатов не предполагается во избежание повышения числа меток, что затруднит интерпретацию результата анализа изображения и будет отвлекать внимание врача на не требующие его зоны. В итоге система будет маркировать только кальцинаты и скопления, расцененные как подозрительные, красным контуром.

Статистическая обработка. В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных — медиану и размах вариации. Для категориальных переменных рассчитывали частоты в виде количества (процента) наблюдений. Сравнение нормально распределенных выборок производили с использованием t -критерия Стьюдента, ненормально распределенных — с использованием критериев Уилкоксона и хи-квадрат (для сравнения долей). Оценка корреляции нормально распределенных выборок осуществлялась путем расчета коэффициента Пирсона, ненормально распределенных — коэффициентов Спирмена или Кендалла. Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую достоверность констатировали при получении значений $p < 0,05$. Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

Результаты. Средний возраст (\pm стандартное отклонение) всех пациенток составил $57,90 \pm 16,86$ года (размах вариации 35–81 год). Средний возраст пациенток с доброкачественными кальцинатами составил $71,50 \pm 10,27$ года (размах вариации 51–81 год) и был достоверно выше данного показателя у пациенток

с подозрительными кальцинатами ($43,80 \pm 12,06$ года; размах вариации 35–61 год; $p=0,008$). значения коэффициентов их межкорреляции r (табл. 1). Как видно, большинство признаков слабо

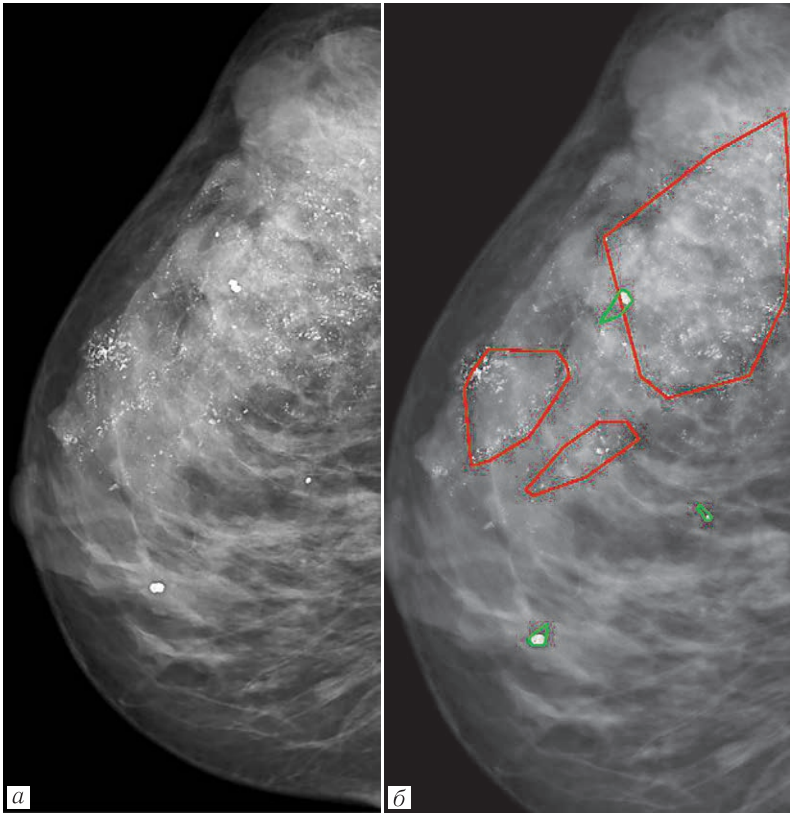


Рис. 1. Пример работы тестовой версии блока дифференцирования кальцинатах на маммографических изображениях: *а* — исходное изображение; *б* — результат работы блока (красным промаркированы скопления подозрительных кальцинатах, зеленым — доброкачественные кальцинатах). При работе в составе CAD зеленые метки по умолчанию не отображаются

Fig. 1. The example outputs of the test version of calcification discrimination module (CDM) for mammography images: *a* — source image; *b* — CDM output (the suspicious clusters are marked with red, benign clusters — with green). Note: after the CDM integration into the CAD the green markings are no longer visible

Средний максимальный размер зоны скопления кальцинатах составил $56,87 \pm 34,09$ мм. Средний максимальный размер зоны подозрительных кальцинатах составил $60,20 \pm 22,88$ мм (размах вариации 9–130 мм), доброкачественных — $55,20 \pm 39,57$ мм (размах вариации 11–114 мм). Различие данных значений для подозрительных и доброкачественных кальцинатах не было достоверным ($p=0,679$). Однако следует учесть, что максимальные значения размера скопления кальцинатах были получены для сосудистых кальцинатах, у которых максимальный размер значительно превышал минимальный. После исключения этих кальцинатах из выборки доброкачественных средний размер скопления доброкачественных кальцинатах составил $19,06 \pm 7,83$ мм (размах вариации 11–28 мм) и был достоверно меньше такового скопления подозрительных кальцинатах ($p=0,008$). Это обусловило целесообразность тестирования двух моделей классификации.

Модель без анализа сосудистых кальцинатах. При первичном анализе пяти признаков несо-
судистых кальцинатах были вычислены абсолютные

коррелированы между собой, что делает их пригодными для включения в модель.

Таблица 1
Коэффициенты корреляции r признаков между собой

Table 1 The feature correlation coefficients (r) matrix					
Признак	1	2	3	4	5
1	1	0,12	0,112	0,038	0,268
2		1	0,713	0,028	0,043
3			1	0,04	0,088
4				1	0,415
5					1

На рис. 2 представлены распределения значений признаков для доброкачественных и подозрительных скоплений кальцинатах МЖ. В большинстве случаев перекрывание значений признаков для различных классов минимально, что делает их валидными для включения в многофакторную модель.

Однако экспериментально было установлено, что используемые признаки классификации оказались

сравнимы для скоплений подозрительных кальцинатов (в особенности имеющих внутрипротоковое распространение) и фрагментарных доброкачественных сосудистых кальцинатов, где отдельные компоненты скопления были мелкими (см. рис. 3).

выполнены все три следующих условия: 1) медианная ширина исследуемого объекта $Width_{median} < 31$ пикселя; 2) $R_S < 0,45$; 3) $R_{Cor} > 0,336$, то данный объект можно отнести к доброкачественному сосудистому скоплению кальцинатов. Это позволило значи-

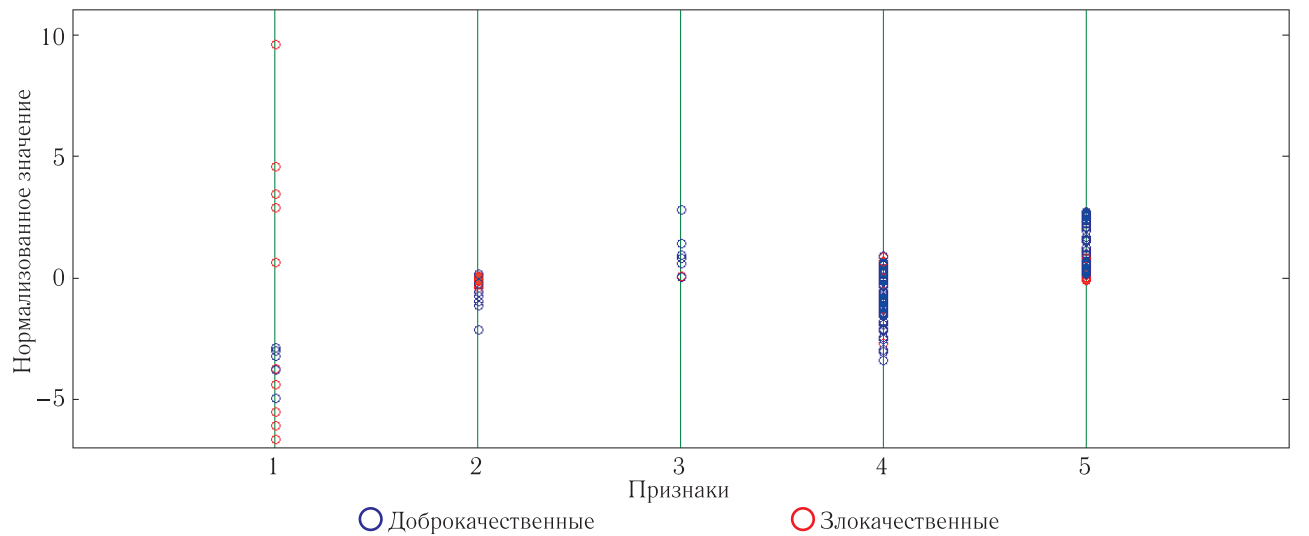


Рис. 2. Нормализованные распределения значений отобранных признаков для доброкачественных и подозрительных кальцинатов молочной железы

Fig. 2. The normalized distributions of the selected features for benign and malignant breast calcifications

В частности, было выявлено, что количество объектов в обнаруженном кластере (признак 1), доля объектов малой площади (признак 2), эксцентриситет кластера (признак 4) и отношение площади занимаемой объектами кластера и площади всего кластера (признак 5) во многих случаях кальциниро-

тельно снизить частоту ложноположительных меток за счет неверной классификации сосудистых кальцинатов без влияния на результаты классификации всех других типов кальцинатов (табл. 2).
Общие результаты дифференцирования кальцинатов всех типов (доброкачественных и злокаче-

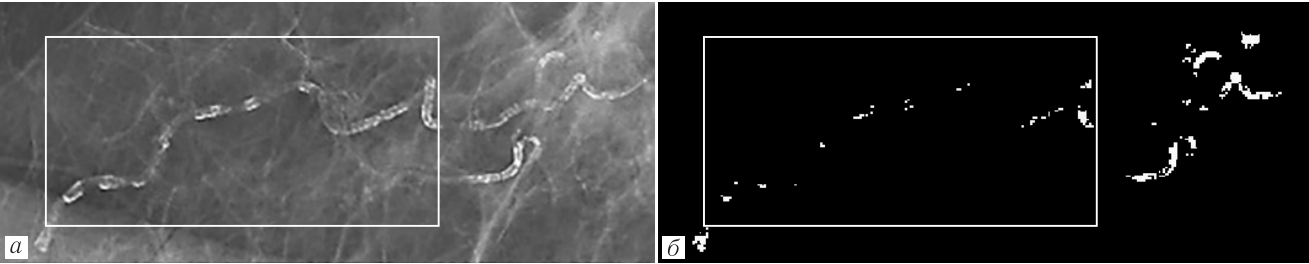


Рис. 3. Изображения кальцинированных сосудов на маммограммах: *a* — исходное изображение скопления; *б* — результат бинаризации. Белой рамкой показаны фрагментарные сосудистые кальцинаты, имитирующие злокачественные

Fig. 3. The vascular calcifications: *a* — source image of the cluster; *б* — binarized image. The fragmentary vascular calcifications resembling the malignant ones are marked with the white frame

ванных сосудов оказались сравнимы с таковыми подозрительных скоплений кальцинатов, и SVM классифицировал их неверно (14 из 23 [60,87%] скоплений сосудистых кальцинатов были ложно классифицированы как подозрительные, что значительно повысило частоту ложноположительных срабатываний). Это потребовало включения в модель дополнительных параметров.
Модель с анализом сосудистых кальцинатов. При анализе специфичных параметров сосудистых кальцинатов было установлено, что если

ственных): истинно положительные — 375/390 (96,15%), ложноположительные — 15/390 (3,84%). При этом в обоих случаях, когда подозрительные кальцинаты ошибочно маркировались как доброкачественные, ошибочное срабатывание отмечалось только на маммограммах в одной проекции, в то время как на маммограммах в другой проекции подозрительные кальцинаты были верно промаркированы как таковые. Именно поэтому данные случаи не расценивались нами как истинные ложноотрицательные результаты (рис. 4).

Таблица 2

Результаты дифференцирования скоплений кальцинатов

Table 2

The results of the calcification clusters discrimination

Доброкачественные			Подозрительные		
тип кальцинатов	истинно положительные метки / всего (%)	ложноположительные метки / всего (%)	тип кальцинатов	истинно положительные метки / всего (%)	ложноположительные метки / всего (%)
Обызвестленный осадок	4/4 (100)	0/4 (0)	Аморфные	19/19 (100)	0/19 (0)
Дистрофические	37/40 (92,50)	3/40 (7,50)	Крупные гетерогенные	35/37 (9,46)	2/37 (5,41)
Округлые	65/66 (98,48)	1/66 (1,50)	Мелкие линейные	13/13 (100)	0/13 (0)
Палочковидные	6/8 (75,00)	2/8 (25,00)	Мелкие линейные ветвящиеся	6/6 (100)	0/6 (0)
Сосудистые	20/23 (86,96)	3/23 (13,04)	Мелкие полиморфные	37/37 (100)	0/37 (0)
Точечные	13/13 (100)	0/13 (0)			
Хлопьевидные	103/105 (98,10)	2/105 (1,90)			
Яичная скорлупа	17/19 (89,47)	2/19 (10,53)			
Всего	265/278 (95,32)	13/278 (4,68)	Всего	110/112 (98,21)	2/112 (1,79)

Обсуждение. При разработке CAD представляется важным не только маркировать подозрительные зоны, но и обеспечивать подавление ложноположительных меток, соответствующих очевидно доброкачественным процессам, не отображая их на результирующих изображениях, поскольку присутствие слишком большого количества меток приводит к распылению внимания врача, высоким временным затратам на их изучение и, в конечном итоге к получению негативного впечатления от использования данного инструмента и утрате веры в его пользу. Однако при этом важно не подавить истинно положительные метки, поэтому при создании подобных систем очевидно неизбежен некоторый перекос в сторону снижения прогностической ценности подозрительных меток за счет максимального повышения прогностической ценности доброкачественных меток. На наш взгляд, БДК удовлетворяет такому требованию. Более того, его интеграция в CAD позволяет подавить, например, метки мягкотканых образований, ассоциированных с типичными доброкачественными кальцинатами (например, хлопьевидными), возникающие на предыдущих этапах работы CAD. Это, в свою очередь, способствует снижению частоты ложноположительных меток основного алгоритма CAD.

Известно, что на ранних этапах развития, когда объем кальцинации еще не достигает типичного, доброкачественные кальцинаты, будучи мелкими, могут имитировать подозрительные [14]. Наиболее частыми из них являются сосудистые, которые отмечаются у 9,1% пациенток в возрасте моложе 50 лет, а у женщин в возрасте старше 65 лет их частота превышает 50%. В результате общая частота сосудистых кальцинатов в женской популяции варьирует от 9% до 17% [15]. При работе CAD это, очевидно, породит ложноположительные метки, частота которых будет весьма

высокой, что требует избирательного подавления этой категории типичных доброкачественных кальцинатов.

Попытки автоматизированного обнаружения и дифференцирования подозрительных кальцинатов на маммограммах предпринимались ранее. Разработанные модели могли включать следующие этапы: 1) предобработку маммографического изображения с целью подавления сигналов объектов, не имеющих отношения к кальцинатам; 2) отбор признаков, коррелирующих с характером кальцинатов (доброкачественный или подозрительный либо наличие/отсутствие кальцинатов) и 3) собственно классификатор. В рамках предобработки выполнялись автоматическое удаление краевых структур (в том числе тени большой грудной мышцы) как зон, априори не содержащих интересующих кальцинатов, удаление артефактов (например, с использованием алгоритма сопоставления с шаблоном), подавление шума (с использованием фильтра Ли, гамма-фильтра) [16, 17]. В качестве дифференцирующих признаков использовались следующие характеристики кальцинатов: площадь, площадь конвекса, диаметр эквивалента, распространенность, площадь заполнения, длины главной и дополнительной осей, ориентация, периметр, солидность, минимальная, средняя и максимальная интенсивность, куртозис, энтропия, скошенность гистограммы, стандартное отклонение, параметры матрицы несоответствий уровней серого, параметры нейронных сетей глубокого обучения и т.д. Для классификации применялись методы многослойного перцептрона (MLP), решающих деревьев (RF), SVM, AdaBoost, случайного поля Маркова, k ближайших соседей, линейный дискриминантный анализ, нейронные сети различного дизайна [17, 18]. При этом очевидно, что результаты последующих этапов во многом определяются результатами

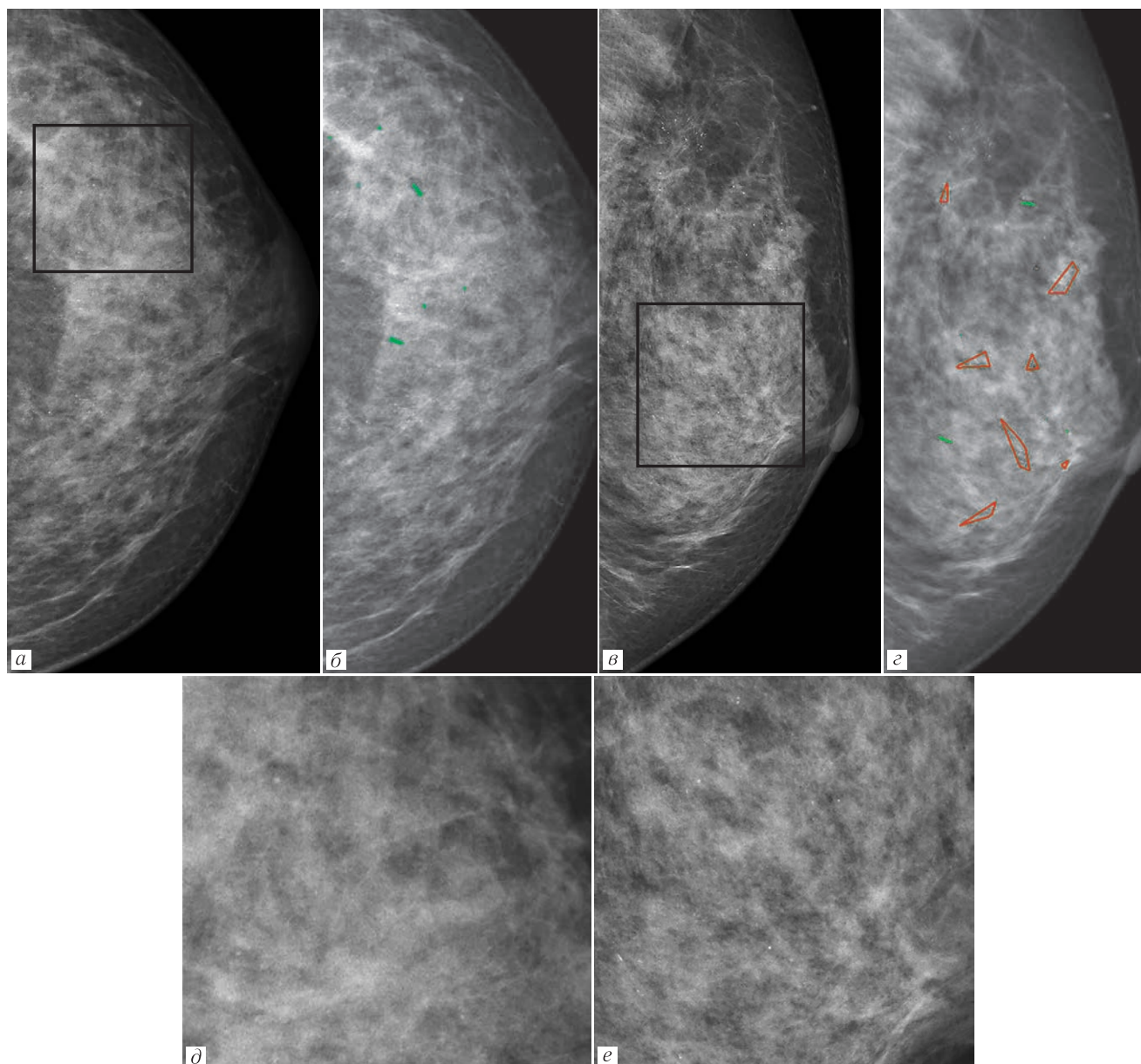


Рис. 4. Пример ложноотрицательного срабатывания на изображении в одной проекции при верном срабатывании на изображении в другой проекции у пациентки с верифицированным инвазивным РМЖ на фоне плотной паренхимы: *а* — краниокаудальная маммограмма, ввиду суммации низкоинтенсивные кальцинаты практически не определяются на фоне плотной нодулярной паренхимы; выделенная черной рамкой область интереса приведена в увеличенном виде на рис. 4, *д*; *б* — результат работы БДК с маммограммой на рис. 4, *а*: имеется несколько мелких меток, что свидетельствует об обнаружении низкоинтенсивных кальцинатов, однако они промаркированы зеленым (ложно классифицированы как доброкачественные); *в* — медиолатеральная косая маммограмма той же пациентки: кальцинаты определяются несколько более отчетливо; выделенная черной рамкой область интереса приведена в увеличенном виде на рис. 4, *е*; *з* — результат работы БДК с маммограммой на рис. 4, *в*: имеются множественные красные метки, соответствующие низкоинтенсивным кальцинатам, верно классифицированным как подозрительные; *д* — увеличенная в 2 раза область интереса, обозначенная черной рамкой на рис. 4, *а*; *е* — увеличенная в 2 раза область интереса, обозначенная черной рамкой на рис. 4, *в*

Fig. 4. The example of the false-negative output on the one view associated with the correct output on the another view in patient with proven invasive breast carcinoma located on the dense parenchymal background: *a* — craniocaudal view: the low-intensity calcifications are hardly seen on the dense nodular background; the region of interest is marked with black frame and given enlarged on the fig. 4, *d*; *б* — calcification discrimination module (CDM) output with the image on the fig. 4, *a*. There are several small markings corresponding to the identified low-intensity calcifications, however they are marked with green (i.e. falsely classified as benign); *в* — mediolateral oblique view of the same patient: the calcifications are seen slightly more obvious; the region of interest is marked with black frame and given enlarged on the fig. 4, *e*; *з* — CDM output with the image on the fig. 4, *в*: there are multiple red markings corresponding to the low-intensity calcifications that are correctly classified as malignant; *д* — 2X enlarged region of interest marked with the black frame on the fig. 4, *a*; *е* — 2X enlarged region of interest marked with the black frame on the fig. 4, *в*

предыдущих, т.е. оптимальная комбинация этапов решения подобных задач имеет исключительное значение.

Различные комбинации этих подходов апробировались на небольших (до 100 пациенток) отобранных выборках и обеспечивали широкий диапазон значений чувствительности, специфичности и точности в диапазоне 67–98% [18, 19]. В единственной найденной нами отечественной публикации по данной тематике достигнутые значения чувствительности в обнаружении кальцинатов на маммограммах составили 75,8%, специфичности — 46,7%, точности — 59,2%, прогностической значимости положительного результата — 51,6%, прогностической значимости отрицательного результата — 72,2%. Описание использованных авторами методов не представлено, однако задача классификации обнаруженных кальцинатов ими не решалась. Кроме того, эти авторы, по-видимому, с целью снижения частоты ложно-

положительных меток, использовали в модели порог минимального количества обнаруживаемых кальцинатов в группе, составлявший пять и более, что не позволило им обнаруживать и дифференцировать малые скопления микрокальцинатов. Тем не менее даже при этом ими была отмечена возможность ретроспективно идентифицировать скопления микрокальцинатов, пропущенные при визуальном анализе маммограмм [20], что было подтверждено и нами.

Заключение. Разработанный нами подход к дифференцированию доброкачественных и подозрительных кальцинатов и их скоплений на маммограммах в версии с анализом сосудистых кальцинатов обеспечивает чувствительность 98,21% и специфичность 95,32% в реализации данной задачи. При этом прогностическая ценность отрицательного результата (NPV; доброкачественной метки) составила 99,25%, прогностическая ценность положительного результата (PPV; злокачественной метки) — 89,43%.

Сведения об авторах:

Пасынков Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики и онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Марийский государственный университет»; заведующий отделением лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения «Республиканский клинический онкологический диспансер Республики Марий Эл»; 424036, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22; e-mail: passynkov@mail.ru; ORCID 0000–0003–1888–2307; SPIN 7264–3745; Author ID (Scopus) 57194777454; Researcher ID (WoS) HJH-2122–2023;

Романьева Екатерина Андреевна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения «Республиканский клинический онкологический диспансер Республики Марий Эл»; 424036, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22; e-mail: katerina.rrr@bk.ru; ORCID 0000–0002–0254–092X; SPIN 4232–1106; Author ID (Scopus) 57190967121;

Егошин Иван Александрович — младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Марийский государственный университет»; 424001, Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1; e-mail: jungl91@mail.ru; ORCID 0000–0003–0717–0734; SPIN-код 6250–9619; Author ID (Scopus) 57194087483;

Колчев Алексей Анатольевич — кандидат физико-математических наук, доцент федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, к. 1; e-mail: kolchevaa@mail.ru; ORCID 0000–0002–1692–2558; SPIN 8376–1478; Author ID (Scopus) 6603495936;

Меринов Сергей Николаевич — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения «Республиканский клинический онкологический диспансер Республики Марий Эл»; 424036, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22; e-mail: xhafabayer@yandex.ru; ORCID 0000–0001–5689–8815;

Бусыгина Ольга Валерьевна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения «Республиканский клинический онкологический диспансер Республики Марий Эл»; 424036, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22; ORCID 0000–0001–7513–2217; e-mail: busigina.olga@inbox.ru;

Михальцова Марина Алексеевна — врач-онколог отделения амбулаторной диагностики и лечения государственного бюджетного учреждения «Республиканский клинический онкологический диспансер Республики Марий Эл»; 424036, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22; e-mail: marina-mikhaltsova@yandex.ru; ORCID 0009–0009–0844–3731; SPIN 5946–9603.

Information about the authors:

Dmitry V. Pasynkov — Cand. of Sci. (Med.), associate professor, head of the department of radiology and oncology in Mari State University, head of the department of radiology in Clinical Oncology Dispensary of Mari El Republic; Russia, 424036 Yoshkar-Ola, Osipenko St., 22; e-mail: passynkov@mail.ru; ORCID 0000–0003–1888–2307; SPIN 7264–3745; Author ID (Scopus) 57194777454; Researcher ID (WoS) HJH-2122–2023;

Ekaterina A. Romanycheva — radiologist, department of radiology in Clinical Oncology Dispensary of Mari El Republic; Russia, 424036 Yoshkar-Ola, Osipenko St., 22; SPIN 4232–1106; Author ID (Scopus) 57190967121; ORCID 0000–0002–0254–092X; e-mail: katerina.rrr@bk.ru;

Ivan A. Egoshin — junior researcher at Mari State University; Russia, 424001 Yoshkar-Ola, Lenin sq., 1; e-mail: jungl91@mail.ru; ORCID 0000–0003–0717–0734; SPIN 6250–9619; Author ID (Scopus) 57194087483;

Alexey A. Kolchev — Cand. of Sci. (Phys. And Math.), associate professor in Kazan (Volga region) Federal University; Russia, 424008 Kazan, Kremliovskaja St., 18; e-mail: kolchevaa@mail.ru; ORCID 0000–0002–1692–2558; SPIN-код 8376–1478; Author ID (Scopus) 6603495936;

Serguei N. Merinov — radiologist, department of radiology in Clinical Oncology Dispensary of Mari El Republic; Russia, 424036 Yoshkar-Ola, Osipenko St., 22; e-mail: xhafabayer@yandex.ru; ORCID 0000–0001–5689–8815;

Olga V. Busygina — radiologist, department of radiology in Clinical Oncology Dispensary of Mari El Republic; Russia, 424036 Yoshkar-Ola, Osipenko St., 22; e-mail: busigina.olga@inbox.ru; ORCID 0000–0001–7513–2217;

Marina A. Mikhaltsova — oncologist, department of out-patient diagnostics and treatment in Clinical Oncology Dispensary of Mari El Republic; Russia, 424036 Yoshkar-Ola, Osipenko St., 22; e-mail: marina-mikhaltsova@yandex.ru; ORCID 0009–0009–0844–3731; SPIN 5946–9603.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Д.В. Пасынков, Е.А. Романычева; разработка и анализ данных — И.А. Егосин, А.А. Колчев, Е.А. Романычев, С.Н. Меринов, О.В. Бусыгина, М.А. Михальцова; подготовка рукописи — Д.В. Пасынков, Е.А. Романычева.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: DVP, EAR developed the concept and plan of the study; LAE, AAK, EAR, EAR, SNM, OVB, SEK developed and data analysis; DVP, EAR prepared the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adherence to conflict of interests: the authors declare no conflicts of interests.

Соответствие принципам этики: Исследование одобрено Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 1/05 от 27 мая 2021 г.). Информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: The study was approved by the Ethics Committee of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health (Protocol No. 1/05 from May 27, 2021). Informed consent was received from each patient.

Поступила/Received: 23.03.2024

Принята к печати/Accepted: 29.08.2024

Опубликована/Published: 29.09.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // *Сибирский онкологический журнал.* 2023. Т. 22, № 5. С. 5–13. [Shakhzadovaya A.O., Starinskiy V.V., Lisichnikova I.V. Oncology care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*, 2023, Vol. 22, No. 5, pp. 5–13 (In Russ.).] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
- Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Benbrahim-Tallaa L., Bouvard V., Bianchini F., Straif K. Breast-cancer screening — viewpoint of the IARC Working Group // *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372, No. 24. P. 2353–2358. doi: 10.1056/NEJMs1504363.
- Ali M.A., Czene K., Hall P., Humphreys K. Association of Microcalcification Clusters with Short-term Invasive Breast Cancer Risk and Breast Cancer Risk Factors // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 1–8. doi: 10.1038/s41598-019-51186-w.
- Громов А.И., Комин Ю.А., Мозеров С.А., Красницкая С.К. Ультразвуковой мерцающий артефакт в дифференциальной диагностике кальцинатов молочных желез // *Медицинская визуализация*. 2021. Т. 25, № 3. С. 157–166. [Gromov A.I., Komin Yu.A., Mozerov S.A., Krasnitskaya S.K. Twinkling artifact in differential diagnosis of mammary calcinates. *Medical Visualization*, 2021, Vol. 25, No. 3, pp. 157–166 (In Russ.).] doi: 10.24835/1607-0763-1025.
- Bennani-Baiti B., Baltzer P.A. MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Radiology*. 2017. Vol. 283, No. 3. P. 692–701. doi: 10.1148/radiol.2016161106.
- Masud R., Al-Rei M., Lokker C. Computer-Aided Detection for Breast Cancer Screening in Clinical Settings: Scoping Review // *JMIR Med Inform.* 2019. Vol. 7, No. 3. e12660. doi: 10.2196/12660.
- Rao A.A., Feneis J., Lalonde C., Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS. Fifth Edition // *Home Radio Graphics*. 2016. Vol. 36, No. 3. P. 623–639. URL: <https://doi.org/10.1148/rg.2016150178>.
- Egoshin I., Pasyankov D., Kolchev A., Klyushkin I., Pasyankova O. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value // *IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems (COMCAS)* (Tel-Aviv, Israel, November 13–15, 2017). Tel-Aviv, Israel, 2017. P. 1–6. doi: 10.1109/COMCAS.2017.8244764.
- Пасынков Д.В., Егосин И.А., Колчев А.А., Ключкин И.В., Пасынкова О.О. Эффективность системы компьютерного анализа маммограмм в диагностике вариантов рака молочной железы, трудно выявляемых при скрининговой маммографии // *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019. Т. 9, № 2. С. 107–118. [Pasyankov D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Klyushkin I.V., Pasyankova O.O. The value of computer aided detection system in breast cancer difficult to detect at screening mammography. *Russian Electronic Journal of Radiology*, 2019, Vol. 9, No. 2, pp. 107–118 (In Russ.).] doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118.
- Хасанов Р.Ш., Тухбатуллин М.Г., Пасынков Д.В. Эффективность применения системы компьютерного анализа маммограмм при скрининге рака молочной железы: одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование // *Вопросы онкологии*. 2021. Т. 67, № 6. С. 777–784. [Khasanov R.Sh., Tukhatullin M.G., Pasyankov D.V. The value of computer aided detection system for mammography in the breast cancer screening: single-center, prospective, randomized clinical trial. *Questions of Oncology*, 2021, Vol. 67, No. 6, pp. 777–784 (In Russ.).] doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-777-784.
- Пасынков Д.В., Егосин И.А., Колчев А.А., Романычева Е.А., Ключкин И.В., Пасынкова О.О. Обнаружение и классификация скоплений микрокальцинатов на маммографических изображениях // *Медицинская техника*. 2024. № 1. С. 29–32. [Pasyankov D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Romanycheva E.A., Klyushkin I.V., Pasyankova O.O. Detection and classification of microcalcification clusters on mammographic images. *Medical Engineering*, 2024, No. 1, pp. 29–32 (In Russ.).]
- Chaudhury S., Rakhra M., Memon N., Sau K., Ayana M.T. Breast Cancer Calcifications: Identification Using a Novel Segmentation Approach // *Comput. Math Methods Med.* 2021. Vol. 2021, P. 9905808. doi: 10.1155/2021/9905808.
- Guirguis M.S., Adrada B., Santiago L., Candelaria R., Arribas E. Mimickers of breast malignancy: imaging findings, pathologic concordance and clinical management // *Insights Imaging*. 2021. Vol. 12, No. 1, p. 53. doi: 10.1186/s13244-021-00991-x.
- Oliveira E.L., Freitas-Junior R., Afune-Neto A., Murta E.F., Ferro J.E., Melo A.F. Vascular calcifications seen on mammography: an independent factor indicating coronary artery disease // *Clinics (Sao Paulo)*. 2009. Vol. 64, No. 8. P. 763–767. doi: 10.1590/S1807-59322009000800009.
- Loizidou K., Skouroumouni G., Nikolaou C., Pitris C. An Automated Breast Micro-Calcification Detection and Classification Technique Using Temporal Subtraction of Mammograms // *IEEE Access*. 2020. Vol. 8. P. 52785–52795. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2980616.
- Gowri V., Valluvan K.R., Chamundeeswari V.V. Automated Detection and Classification of Microcalcification Clusters with Enhanced Preprocessing and Fractal Analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018. Vol. 19, No. 11. P. 3093–3098. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.11.3093.
- Brahimetaj R., Willekens I., Massart A., Forsyth R., Cornelis J., De Mey J., Jansen B. Improved automated early detection of breast cancer based on high resolution 3D micro-CT microcalcification images // *BMC Cancer*. 2022. Vol. 22, No. 1. P. 162. doi: 10.1186/s12885-021-09133-4.
- Veldkamp W.J.H., Karssemeijer N., Otten J.D.M., Hendriks J.H.C.L. Automated classification of clustered microcalcifications into malignant and benign types // *Med. Phys.* 2000. Vol. 27, No. 11. P. 2600–2608. doi: 10.1118/1.1318221.
- Кузнецов А.А., Климова Н.В. Возможности программы поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах для повышения эффективности диагностики рака молочной железы // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022. Т. 53, № 3. С. 46–50. [Kuznetsov A.A., Klimova N.V. Possibilities of the program for searching for clusters of microcalcifications on digital mammograms to increase the efficiency of diagnosing breast cancer. *Bulletin of Surgut State University Medicine*, 2022, Vol. 53, No. 3, pp. 46–50 (In Russ.).] doi: 10.34822/2304-9448-2022-3-46-50.